

急性心筋梗塞後の左室リモデリングに対する低出力体外衝撃波治療の有効性および安全性に関する検討 (A First-in-human Study)

著者	加賀谷 裕太
号	87
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3730号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00124132

氏 名	かがや ゆうた 加賀谷 裕太
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 30 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学 専攻
学 位 論 文 題 目	急性心筋梗塞後の左室リモデリングに対する低出力体外衝撃波治療の有効性および安全性に関する検討 (A First-in-human Study)
論 文 審 査 委 員	主査 教授 下川 宏明 教授 斎木 佳克 教授 中山 雅晴

論 文 内 容 要 旨

【背景】救急医療の進歩や緊急 PCI (Percutaneous Coronary Intervention; 経皮的冠動脈形成術)の技術の進歩により急性心筋梗塞 (AMI; Acute Myocardial Infarction)の死亡率は急速に低下した。しかしその一方で、AMI に続発する左室リモデリングは循環器内科領域においては未だに大きな課題である。なぜならば、左室リモデリングは慢性心不全と原因として重要であり、ACE (Angiotensin converting enzyme, アンジオテンシン変換酵素) 阻害薬や β 遮断薬がその抑制に一定の効果を示すことがわかっている一方で、十分な薬物療法を行なっても左室リモデリングを十分に抑制できずに心不全をきたす症例が少なくないこともまた事実だからである。以前当科では、ブタの AMI モデルにおいて低出力体外衝撃波治療 (extracorporeal shock wave therapy, SW 治療) が、その後に起こる左室リモデリングを抑制するという研究成果を発表している。

【目的】本研究では、ヒトの AMI 患者において SW 治療が施行可能かどうか、そして SW 治療が左室リモデリングにどのような効果を及ぼすかについて検討した。

【方法】急性心筋梗塞を発症し、当科で緊急 PCI を施行した患者から 17 名を選出し、SW 治療を施行した。SW 治療は AMI 発症から 2,4,6 日後に施行され、衝撃波は心筋梗塞周囲領域に照射された。続いて傾向スコアマッチングを使用し、ヒストリカルコントロール (n=27)との比較を行った。

【結果】SW 治療群において AMI 発症後 6 ヶ月後と 12 ヶ月後のフォローアップで MRI を用いて心機能を評価したところ、明らかな左室リモデリングを示唆する所見は見られなかった。また、①年齢、②ピーク CK 値、③左室駆出率 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、④左室拡張末期径(LVDd)の 4 項目を用いて傾向スコアマッチングを行い、AMI 発症から 6 ヶ月の時点で、SW 治療群 (n=9)と PCI 後再狭窄のないヒストリカルコントロール群 (n=27)とを比較したところ、左室駆出率(LVEF)、拡張末期左室径(LVDd)について、両群間に有意差は見られなかった (LVEF: $63.4 \pm 11.7\%$ vs. $58.6 \pm 11.3\%$ $P=0.323$; LVDd: $49.6 \pm 7.7\text{mm}$ vs. $49.5 \pm 5.6\text{mm}$ $P=0.964$)。また、フォローアップ期間中に心不全の増悪や急性冠症候群 (acute coronary syndrome, ACS) のために入院した症例は、SW 治療群では 0 例であったのに対して、ヒストリカルコントロール群では 4 例であった (心不全 2 例、ACS 2 例)。一方で、SW 治療を施行したことによる有害事象は見られなかった。

【考察】本研究では、AMI 患者において SW 治療が安全に施行可能であることを示した。ただし、左室リモデリングに対する有効性についてはさらなる検討を要する。過去の基礎研究からは、

今回の臨床研究よりも重症の AMI 症例において、左室リモデリングの抑制などの SW 治療の有効性が示されることが期待される。AMI 患者において SW 治療が左室リモデリングを抑制すると期待されるメカニズムについては、以下のようなことが推測される。一つ目は SW 治療が梗塞周囲領域において VEGF (Vascular endothelial growth factor 血管内皮増殖因子) の発現を上昇させ、毛細血管密度を上昇させること。二つ目が SW 治療が eNOS (endothelial nitric oxide synthase, 内皮型一酸化窒素合成酵素) の発現を上昇させ、no-reflow 現象の改善に寄与することである。さらに、以前の当科の報告では SW 治療が AMI 発症早期に虚血心筋内への炎症細胞の浸潤を抑制し、炎症性サイトカインの放出も抑制することが示されている。したがって、SW 治療が AMI 後の左室リモデリングを抑制するメカニズムには、SW 治療の抗炎症作用が関与する可能性も考えられる。最後に、以前の報告から、SW 治療がリンパ管新生を促進するということがわかっている。AMI は虚血心筋内において血管透過性の亢進とリンパ管の機能不全を引き起こし、それによって炎症が遷延したり、心筋浮腫が引き起こされたりする。そのため、AMI の急性期に SW 治療がリンパ管新生を促進することが、その後の左室リモデリングに対して有利に働く可能性がある。

【結論】以上の結果は、ESWT が AMI 患者において施行可能であり、緊急 PCI の補助療法として施行することで心筋梗塞後の左室リモデリングを改善する可能性があることを示唆している。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 急性心筋梗塞後の左室リモデリングに対する低出力体外衝撃波治療の有効性及び安全性に関する検討（A First-in-human Study）

所属専攻・分野名 医科学専攻・内科病態学講座循環器内科学分野分野

学籍番号 B4MD5036 氏名 加賀谷 裕太

急性心筋梗塞（acute myocardial infarction, AMI）の死亡率は、救急医療の進歩や急性期の緊急経皮的冠動脈形成術（percutaneous coronary intervention, PCI）の技術進歩により大きく減少した。しかし一方で、AMIに続発する左室リモデリングは循環器領域においては未だに重要な課題である。この左室リモデリングは慢性心不全の原因として重要であると考えられており、ACE（angiotensin converting enzyme）阻害薬やβ遮断薬などの薬物療法で一定の効果が挙げられることが知られている一方で、十分な薬物療法を行っても左室リモデリングを十分に抑制できず心不全をきたす症例が少なくないこともまた事実である。そのため、AMI後の左室リモデリングを抑制する新たな治療法の開発が待たれている。本研究では、低出力体外衝撃波治療（以下SW治療）がヒトAMI患者において施行可能であるかどうか、またSW治療が左室リモデリングにどのような効果を及ぼすかについて検討した。

本研究ではAMI患者にSW治療を行った群と行わなかった群に対してプロペンシティスコアマッチングを施行した。その上で両群を比較し、AMI患者に対してSW治療を安全に施行可能であるということを初めて示した。ただし、治療群において、非治療群と比較して左室リモデリングが有意に改善しているという結果は得られなかった。本研究の結果は、SW治療がAMIに対する緊急PCIの新たな補助療法として使用できる可能性を示している。

本研究はFirst-in-human studyであり、本研究でSW治療の対象としたAMI患者はCK<4000U/lという限定された重症度の患者のみであった。そのため、本研究で示された安全性を元に、今後はより多くの症例でより重症度の高いAMI患者において同様の臨床研究を行うことで、AMI患者に対するSW治療の安全性のみならず、左室リモデリング抑制に対する有効性を示すことができる可能性が期待される。その意味において、本研究が今後のヒトAMI患者を対象としたSW治療の臨床研究への橋渡しとなる役割を果たしていると考えられる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。

(805字/800-1000字)